

FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Komentarz do artykułu

„Bezpieczeństwo kardiologiczne długodziałających wziewnych β_2 -mimetyków” autorstwa Marcina Michalaka i Krzysztofa J. Filipiaka

Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zgodnie z raportem Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) [1] obecnie nie zaleca się u chorych na astmę stosowania długodziałających β_2 -mimetyków (LABA, *long-acting beta agonists*) w monoterapii. Jeżeli są wskazania do długotrwałego przyjmowania leku rozkurczowego, rekomendowana jest terapia skojarzona — wziewny glikokortykosteroid (ICS, *inhaled glucocorticosteroids*) plus LABA. Na polskim rynku są zarejestrowane 3 preparaty łączone: Seretide, Symbicort i Fostex, na rynku amerykańskim dodatkowo Dulera (połączenie *mometasone furoate* i *formoterol fumarate dihydrate*), co znacznie zwiększa bezpieczeństwo ich stosowania.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), zgodnie z uaktualnionym w 2010 roku raportem Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) [2], zalecane są różne grupy długodziałających leków rozkurczowych: długodziałający cholinolityk (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), LABA lub ich połączenie MABA (najlepiej ultra-LABA — tiotropium z ultra-LABA — indakaterolem), a także teofilina i inhibitor PDE4 (roflumilast). W tej grupie skuteczność ICS jest znacznie mniejsza niż u chorych na astmę, ale bezpieczeństwo stosowania LABA jest większe.

Podstawowym ograniczeniem długotrwałego stosowania LABA w monoterapii u chorych na astmę jest zjawisko *down-regulation* receptora β_2 i związane z tym

objawy niepożądane. W wyniku długotrwałego leczenia β_2 -mimetykami zmniejszona jest ekspresja receptorów β_2 na powierzchni komórek, a w konsekwencji następuje ograniczenie odpowiedzi receptora na jego pobudzenie, tak zwana tachyfilaksja. Zjawisko to dotyczy zarówno mięśni gładkich dróg oddechowych, jak i komórek zapalnych i jest ono odwracalne po podaniu ICS. Wiadomo, że ICS aktywują wytwarzanie białek receptorowych β_2 -adrenergicznych receptorów. Wykazano, że zwiększają wskaźnik transkrypcji mRNA dla receptora β_2 . Według najnowszych badań, w których potwierdzono znaczenie podjednostek β i γ białka G receptora β_2 , dowiedziono, że LABA przez ciąg reakcji aktywujących układ tak zwanej kinazy MAP (*mitogen activated protein kinase*) fosforyluje nieczynnny cytoplazmatyczny receptor steroidowy. Przygotowanie receptora *proming* odbywa się prawdopodobnie przez odłączenie od receptora steroidowego białek szoku cieplnego i tak przygotowany przez β_2 -mimetyk receptor ICS szybciej się łączy z glikokortykosteroidem. Prawdopodobnie β -mimetyki zwiększają również stężenie inhibitora czynnika transkrypcyjnego NF κ B. Dlatego „złotym standardem” jest terapia skojarzona, która zapewnia większą skuteczność i większe bezpieczeństwo. Wysoką skuteczność terapii skojarzonej potwierdziła analiza wyników 77 badań, do których zrandomizowano ponad 21 tys. chorych, w tym ponad 4600 dzieci. Terapia skojarzona LABA/ICS zmniejszała liczbę zaostrzeń [3].

Metaanaliza wyników badań 6 tys. chorych wykazała, że objawy niepożądane u osób, które otrzymywały LABA, w stosunku do tych, którzy stosowali tylko ICS, nie różniły się istotnie (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,00; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,97–1,04), natomiast dodanie LABA wiązało się

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Pneumonologii i Alergologii WUM
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

z poprawą kliniczną i wynikami badań czynnościowych. Brak różnic w występowaniu objawów niepożądanych, jak również brak różnic w liczbie osób rezygnujących z udziału w badaniu uznano za pośredni dowód bezpieczeństwa ich stosowania [4].

W wyniku podawania β_2 -mimetyków, zwłaszcza szybko działających, o sile pełnego agonisty (fenoterol, formoterol) występuje przyspieszenie rytmu zatokowego (rzadziej — dodatkowe pobudzenia komorowe, hipokaliemia). W mniejszym stopniu zjawisko to dotyczy częściowych agonistów (salmeterolu i indakaterolu). U osób bez obciążeń ze strony układu krążenia przyspieszenie rytmu zatokowego jest dobrze tolerowane i nie stanowi wskazania do odstawienia β_2 -mimetyku. Tachykardia może być jednak niebezpieczna u chorych z niską rezerwą wieńcową oraz u osób z niewydolnością serca. U tych chorych skrócenie okresu rozkurczu w wyniku przyspieszenia czynności serca może nasilać objawy choroby niedokrwiennej serca. U tych osób należy próbować opanować skurcz oskrzeli, stosując leki antycholinergiczne lub terapię skojarzoną, która pozwala na stosowanie mniejszych dawek β_2 -mimetyków. Podczas stosowania LABA rzadko dochodzi do objawów niepożądanych ze strony układu krążenia. Obserwuje się je zwłaszcza podczas niekontrolowanego stosowania tych leków i są to: wydłużenie odstępu cQT, hipokaliemia, obniżenie ciśnienia parcjalego tlenu, które mogą sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca. Od wielu lat są prowadzone badania i toczą się dyskusje na temat bezpieczeństwa stosowania β_2 -mimetyków. Wcześniejsze wyniki badań sugerowały, że LABA mogą zwiększać ryzyko objawów niepożądanych u chorych na COPD, jednak na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 27 randomizowanych badań znajdujących się w bazach *Medline*, *Embase*, *CINAHL*, *Cochrane Controlled Trials Register* (CCTR) nie obserwowano różnic w liczbie zgonów z przyczyn oddechowych (RR 1,09; 95% CI 0,45–2,64), a leczenie skojarzone LABA/ICS w ciężkiej postaci COPD *v.* LABA w monoterapii (RR 0,35; 95% CI 0,14–0,93) zmniejszało ryzyko zgonu [5].

Na podstawie analizy bazy danych z 20 systematycznych przeglądów stwierdzono, że stosowanie LABA w monoterapii zwiększa ryzyko występowania związanych z przebiegiem astmy objawów niepożądanych, natomiast stosowanie LABA w terapii skojarzonej z ICS zmniejsza liczbę hospitalizacji i nie wiąże się ani z większą liczbą zgonów, ani zgonów związanych z astmą, zwłaszcza jeśli oba leki są podawane z jednego inhalatora [6]. Nowe rekomendacje amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), oparte na wynikach metaanaliz, uznają stosowanie LABA łącznie z ICS za bezpieczne.

Długodziałające β_2 -mimetyki stosowane zgodnie z zaleceniami są bezpieczne i rzadko bywają przyczyną powikłań kardiologicznych. Wydaje się, że najlepszą kontrolę choroby uzyskuje się w przypadku długotrwałego stosowania terapii skojarzonej w jednym inhalatorze (lepszy *compliance* i niższe ryzyko konieczności stosowania LABA w monoterapii) [7]. Dlatego ta forma leczenia wydaje się najbardziej polecana dla chorych z obciążeniami kardiologicznymi, u których wskazane jest stosowanie leku rozkurczowego.

Piśmiennictwo

1. The National Heart, Lung and Blood Institute and The World Health Organization. The Global Initiative for Asthma updated 2010. www.ginasthma.com
2. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated 2010. www.goldcopd.com.
3. Sindi A.B., Todd D.C., Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting {beta}2-agonists in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 136: 145–154.
4. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 12: CD005535.
5. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133: 1079–1087.
6. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Safety of long-acting {beta} agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2011; Apr 21 [artykuł dostępny *on-line*].
7. Sears M.R. LABA The addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 23–28.